

# 缺氧诱导因子-1在胃癌中的研究进展

金焯, 颜海豪, 代璐, 金霄, 刘政

南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011

**摘要:** 胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 总体生存率低, 治疗手段局限。缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是帮助细胞适应缺氧环境的关键转录因子, 广泛调节缺氧基因表达, 协调影响肿瘤发生的多种信号分子活动, 在参与调节肿瘤细胞命运中发挥着重要作用。过去的二十年中, 胃癌及 HIF-1 在胃癌中的影响机制进行广泛的研究, HIF-1 已经成为一个有前途的抗癌治疗靶点。本文就近年来 HIF-1 在胃癌中的研究进展作一简要综述。

**关键词:** 胃癌; 缺氧诱导因子-1; 细胞增殖; 抗癌治疗靶点

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)03-0405-04

胃癌是一种常见的全球性肿瘤疾病<sup>[1]</sup>。胃癌作为目前全球第五大最常见的恶性肿瘤发病类型<sup>[2]</sup>, 是继肺癌和结直肠癌之后第三大与恶性肿瘤相关的死亡原因<sup>[3]</sup>。迄今为止, 胃癌诊断和治疗的最好选择包括胃癌手术切除、化疗和其他靶向药物治疗<sup>[4]</sup>, 但胃癌患者总体的生存率仍然很低<sup>[1]</sup>。研究新的胃癌药物及先进的治疗手段对改善胃癌晚期患者的预后, 提高其总体的生存率至关重要。缺氧是肿瘤细胞微环境生长过程中的常见标志<sup>[5]</sup>。肿瘤细胞氧气的供应和消耗不平衡, 可引发大量分子和肿瘤细胞间的缺氧反应, 改变肿瘤细胞的代谢、促进其生存、侵袭和迁移、新血管生成、增强对电离辐射和各种化疗的抗性, 以帮助肿瘤细胞快速适应各种缺氧环境<sup>[6]</sup>。在参与转录调节和影响肿瘤细胞生命命运的各种转录因子中, 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 是缺氧细胞生化反应中最重要的转录调节因子, 已被有力地研究和证明广泛调节肿瘤缺氧基因的表达和与上述缺氧适应相关的信号转导通路, 提示了可能代表潜在的抗癌治疗靶点<sup>[7]</sup>。因此, 更好地了解 HIF 对肿瘤细胞的影响机制, 可以为实体瘤提供更有效的肿瘤治疗策略和方法<sup>[8]</sup>。本文中就近年来 HIF-1 在胃癌中的研究进展作一简要综述。

## 1 HIF-1 的基本结构和分子生物学

HIF-1 是由一个氧依赖性  $\alpha$  亚基(HIF-1 $\alpha$ ) 和一个氧非依赖性  $\beta$  亚基(HIF-1 $\beta$ , 简称芳香烃受体核转运子, ARNT) 共同组成的异源二聚体蛋白<sup>[9]</sup>。每个亚基都含有碱性的螺旋-环-螺旋 bHLH-Per-ARNT-Sim(PAS) 结构域, 能和 DNA 结合并有利于异源蛋白二聚体的形成<sup>[10]</sup>。 $\beta$  亚基起着结构性作用, 在人体细胞浆中稳定表达。 $\alpha$  亚基是一种氧不稳定蛋白, 细胞缺氧时稳定, 而在常氧状态下不稳定, 因此 HIF-1 $\alpha$  被广泛认为是 HIF-1 活性的主要调节因子<sup>[8]</sup>。在常氧条件下, 缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶(PHDs) 利用氧分子以及亚铁离子和  $\alpha$

酮戊二酸, 在特定的脯氨酰残基(P402 和 P564) 上羟基化  $\alpha$  亚基, 使其与 VHL 蛋白结合引起泛素化从而被快速降解<sup>[10]</sup>。HIF-1 $\alpha$  亚单位抑制因子(FIH-1) 则以氧依赖方式羟基化 HIF-1 $\alpha$  的天冬酰胺残基 803(N803), 抑制 p300/CBP 向 HIF-1 $\alpha$  蛋白募集, 从而使其反式转录活性降低<sup>[5,11]</sup>。在缺氧条件下, 由于 PHDs 和 FIH-1 的氧依赖性羟基化活性降低, 脯氨酰和天冬酰胺基的羟基化反应受到明显抑制, HIF-1 $\alpha$  得以在细胞中稳定表达。HIF-1 $\alpha$  的活性形式转移到细胞核中与  $\beta$  亚基相互作用, 形成的异源二聚体 HIF-1 与靶基因上缺氧反应元件(HREs) 结合, 从而参与不同信号通路的调节<sup>[11]</sup>。

通过数据库中的同源性搜索和克隆工作, 已鉴定出三种 HIF- $\alpha$  家族蛋白, 即 HIF-1 $\alpha$ 、2 $\alpha$  和 3 $\alpha$ <sup>[7]</sup>。在 HIF- $\alpha$  蛋白中, HIF-2 $\alpha$  与 HIF-1 $\alpha$  有 48% 的氨基酸序列相似性, 也通过缺氧稳定表达, 并与 HIF-1 $\beta$  异二聚体化<sup>[12]</sup>。HIF-3 $\alpha$  及其剪接变异体抑制性 PAS(IPAS) 则通过竞争 HIF-1 $\beta$ , 显性负向调节 HIF-1 和 HIF-2 的转录活性<sup>[13]</sup>。HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的功能因肿瘤和细胞类型而异<sup>[14]</sup>。但越来越多的证据发现, 由于缺氧干预调节的信号转导通路错综复杂, HIFs 的功能也并不完全泾渭分明, HIFs 在参与癌症发生和进展的作用仍值得探索。

## 2 HIF-1 的调节

HIF-1 $\alpha$  蛋白的翻译后修饰是对 HIF-1 活性影响最大的调节机制<sup>[5]</sup>。在蛋白质翻译后水平上, 除了 PHDs、FIH-1 两种双加氧酶的羟基化调节, VHL 突变、多药耐药蛋白 2(MDM2)/肿瘤抑制因子 p53(TP53) 轴、活化的 C 激酶 1 受体(RACK1)/热休克蛋白 90(HSP90)、泛素特异性肽酶 20(USP20)/泛素 C 端水解酶 L1(UCHL1) 等非氧依赖信号也调节 HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定化<sup>[5]</sup>。此外, 在转录起始、翻译起始、异二聚体形成、易位到细胞核和反式激活等其他水平, HIF-1 $\alpha$  也受到多种非氧依赖性因子的调节<sup>[12]</sup>。首先, 转录起始方面, ISGF3 复合物<sup>[15]</sup>、

STAT3<sup>[16]</sup>或核因子 $\kappa$ B<sup>[17]</sup>可以直接结合到HIF-1 $\alpha$ 基因的启动子区域以激活HIF-1转录起始。此外,激活PI3K/AKT/mTOR信号级联可以上调HIF-1 $\alpha$ 基因转录和HIF-1 $\alpha$ 蛋白翻译<sup>[18]</sup>。其次,翻译起始方面,除了PI3K/AKT信号通路,YB-1也被发现可以直接结合到HIF-1 $\alpha$ 的独特二级结构上并增强其翻译起始<sup>[19]</sup>。异二聚体形成方面,CK1 $\delta$ 被发现通过磷酸化HIF-1 $\alpha$ 削弱其与ARNT的相互联系,抑制异二聚体的形成<sup>[20]</sup>。易位到核方面,运动蛋白dynein与HIF-1 $\alpha$ 的NLS相互作用,可以促进HIF-1 $\alpha$ 蛋白与聚合微管的结合并转运至细胞核<sup>[21]</sup>;此外,反式激活机制方面,sirtuin 1 (SIRT1)也被证明能通过抑制p300/CBP的募集,从而抑制HIF-1 $\alpha$ 的反式激活活性<sup>[22]</sup>。越来越多的证据揭示了多种HIF-1 $\alpha$ 氧非依赖性信号调节机制,但仍有许多调控机制和分子途径仍未可知。

### 3 HIF-1在胃癌中的作用

**3.1 细胞增殖和存活** 在各种恶性肿瘤中,HIF调节包括血管内皮生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(EPO)、胰岛素样生长因子-2(IGF-2)、内皮素1(EDN1)、转化生长因子- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )等在内的生长/存活因子<sup>[23]</sup>。大量研究表明,HIF-1 $\alpha$ 在促进细胞增殖、抑制细胞凋亡方面起到关键作用。Zhang等<sup>[24]</sup>提出,下调的HIF-1 $\alpha$ 可能通过抑制PI3K/AKT通路和降低VEGF的表达来有效遏制胃癌的增殖、迁移和侵袭。在出血性胃癌中,缺氧环境下HIF-1 $\alpha$ 诱导的血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)通过上调c-Myc和下调p27促进肿瘤的生长,激活FAK/Src/PI3K-Akt/ERK信号通路并导致肿瘤的腹膜转移<sup>[25]</sup>。除了调节下游转录因子,HIF-1 $\alpha$ 也可以作为缺氧靶基因接受Linc-pint<sup>[26]</sup>、PVT1/miR-186<sup>[27]</sup>的调控,或者作为激活剂促进GAPLINC<sup>[28]</sup>、miR-421<sup>[29]</sup>在胃癌细胞中高表达,抑制细胞凋亡模式的开启。另外,He等<sup>[30]</sup>发现HIF-1 $\alpha$ 通过诱导miR-224,下调Ras关联结构域家族成员8(RASSF8),刺激核因子- $\kappa$ B及p65易位的转录活性和亚细胞分布,从而赋予胃癌细胞更具侵袭性的表型,抑制细胞凋亡并促进肿瘤的生长。

**3.2 代谢重编程** 大多数的肿瘤细胞即使在有氧条件下,也倾向于通过糖酵解代谢葡萄糖为自身供能,这一现象被科学家称为沃伯格效应,是肿瘤代谢转换的重要标志<sup>[31]</sup>。乳酸作为糖酵解的最终产物,可导致肿瘤细胞的酸性微环境和细胞外基质的不稳定性,更有利于肿瘤的侵袭和转移以及化疗抵抗<sup>[32]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 通过沃伯格效应调节肿瘤代谢的重编程,促进大多数葡萄糖转运蛋白或关键酶的表达和激活,被广泛认为是糖酵解的关键调控驱动因子<sup>[10]</sup>。在糖酵解途径中,HIF-1的主要靶标包括己糖激酶1和2(HK1, HK2)、磷酸甘油酸激酶1(PGK1)、葡萄糖转运蛋白1和3(GLUT1, GLUT3)、乳酸脱氢酶A(LDHA)、磷酸果糖激酶L(PFK-L)、醛缩酶A和C(ALD-A, ALD-C)和烯醇酶 $\alpha$ (eNoAlpha)等<sup>[33]</sup>。糖酵解产物丙酮酸和乳酸也能诱导HIF-1 $\alpha$ 的积累,形成正反馈回路,进一步调节糖酵解代谢反应<sup>[34]</sup>。大量针对HIF-1靶向有氧糖酵解途径的药物已被积极研究和开发,在临床前研究中显示出良好的抗癌效果<sup>[35]</sup>。齐墩果酸(OA)通过抑制yes相关蛋白

(YAP),下调HIF-1 $\alpha$ 的表达进而阻断胃癌细胞的糖酵解<sup>[36]</sup>。

**3.3 新血管生成** 肿瘤微环境中的新血管生成是为了减少氧气运输距离,提高氧利用率,从原有血管中萌生新的毛细血管,以适应肿瘤细胞快速生长的氧气需要<sup>[37]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 通过调节VEGF、PGF、SDF1、ANGPT2等血管生成生长因子表达的编码基因,在肿瘤的血管生成中起到关键作用<sup>[10]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 介导胃癌血管生成主要通过两种途径:HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴和HIF-1 $\alpha$ /microRNAs途径。HIF-1 $\alpha$ /VEGF轴较为常见,缺氧环境使HIF-1 $\alpha$ 活化并激活VEGF的转录,大量VEGF表达促进新血管生成<sup>[38]</sup>。此外,HIF-1 $\alpha$ 与微小核糖核酸(microRNAs)的相互作用也逐渐成为近期的研究热点。Seok等<sup>[39]</sup>发现,HIF-1 $\alpha$ 在低氧条件下可直接诱导细胞表达miR-382,靶向肿瘤抑制因子PTEN并刺激AKT/mTOR信号通路,参与胃癌细胞的新血管生成。而Zheng等<sup>[40]</sup>研究发现,在胃癌细胞中过表达miR-18可直接导致mTOR途径的失活,进而下调HIF-1 $\alpha$ 表达,使肿瘤血管生成显著减少。以上研究结果充分反映HIF-1 $\alpha$ 与microRNAs相互作用的复杂性,HIF-1 $\alpha$ 可能是microRNAs的上游调控因子,也可能是其下游的一个靶基因。

**3.4 上皮-间质转化(EMT)** 许多报告研究结果显示,HIF-1引导多种胃癌细胞上皮间质转化诱导因子的激活,抑制上皮钙黏蛋白的细胞表达,进而促进胃癌的上皮间质侵袭及远处转移<sup>[41]</sup>。例如,HIF-1 $\alpha$ 可在缺氧状态下上调Snail<sup>[42]</sup>、KLF8<sup>[43]</sup>、TFF1<sup>[44]</sup>的转录活性进而促进胃癌细胞由上皮向间质转化,也可与热休克蛋白90(HSP90)相互作用抑制Caveolin-1(Cav-1)的表达,诱导胃癌细胞的EMT样改变<sup>[45]</sup>。研究表明,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)与HIF-1 $\alpha$ 调控胃癌间质转化密切相关<sup>[46]</sup>,自噬缺陷可通过上调HIF-1 $\alpha$ 的表达促进胃癌细胞的EMT改变途径<sup>[47]</sup>。此外,受HIF-1 $\alpha$ 靶基因调控的miR-210<sup>[48]</sup>、miR-421<sup>[29]</sup>均通过靶向EMT相关蛋白,参与介导胃癌的侵袭和转移,提示了HIF-1 $\alpha$ /microRNAs通路在促进胃癌细胞EMT过程中发挥着重要作用。

**3.5 侵袭和转移** 在肿瘤转移的早期阶段,HIF-1 $\alpha$ 通过调节Snail、TWIST、MMPs、ANGPTL4、CXCR4等靶基因表达控制EMT,侵袭,迁移和血管生成<sup>[49]</sup>。如由HIF-1 $\alpha$ 诱导的PLOD2在缺氧条件下促进胶原蛋白交联的起始,调节癌细胞的极性、迁移和细胞信号传导,从而有效促进胃癌细胞的侵袭和腹膜扩散<sup>[50]</sup>。在转移晚期,原发性肿瘤中的HIF-1 $\alpha$ 信号参与促成转移前细胞微环境的形成。研究表明,在原发性胃癌细胞中,HIF-1 $\alpha$ 和赖氨酰氧化酶(LOX)的表达和分泌随淋巴结转移次数、浸润深度和TNM分期的增加而增加<sup>[51]</sup>。LOX被证明可以促进胃癌细胞外基质的降解和合成,并参与建立转移前环境,促进散落的肿瘤细胞在远处组织微环境中的定植,可作为胃癌的预后和早期预测生物学标志物<sup>[52]</sup>。

**3.6 胃癌治疗中的HIF-1抑制剂** HIF-1通过众多重叠的机制和信号级联,形成非常复杂的信号转导网络,经过二十多年来的不懈努力,靶向HIF-1已然成为肿瘤治疗研究的焦点,HIF-1抑制剂正在研发中。HIF-1的化学转录活性抑制剂可细分为HIF-1 $\alpha$ 转录活性抑制剂、HIF-1 $\alpha$ 蛋白质翻译抑制剂、

HIF-1 $\alpha$  蛋白质降解抑制剂和 HIF-1 的蛋白质和核酸抑制剂<sup>[10]</sup>。首先,就转录活性而言,低剂量 YC-1 可联合葡萄糖和胰岛素通过抑制细胞中的 HIF-1 $\alpha$  转录活性,改变缺氧胃癌细胞的葡萄糖代谢模式从而诱导细胞凋亡<sup>[53]</sup>。其次,蛋白质翻译方面,质子泵抑制剂可通过抑制 P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药蛋白 1(MRP1),下调 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  信号转导通路,进而逆转胃癌化疗中细胞的多药耐药<sup>[54]</sup>。蛋白降解方面,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂如丙戊酸、曲古抑菌素 A,作为化疗药物敏化剂预处理可增强胃癌化疗药物的疗效,提示了 HDACi 和化疗药物的潜在组合方案<sup>[55]</sup>。最后,蛋白质核酸抑制剂中,小干扰 RNA(siRNA)和 5-氟尿嘧啶联合给药可以抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达,增加胃癌耐药细胞的敏感性和细胞凋亡<sup>[56]</sup>。多种证据表明,传统的化疗药物与 HIF 抑制剂联合运用可以提高疗效,降低多重耐药和副作用的可能性。

#### 4 结论与展望

HIF-1 与胃癌的生长和恶性进展息息相关。HIF-1 通过介导肿瘤细胞增殖和存活、抑制凋亡进程、促进上皮间质转化和新血管生成、加速其侵袭转移,在胃癌发展的生物学过程中起着重要作用。HIF-1 作为胃癌治疗和诊断的靶点已经引起相当大的关注。尽管在分子和细胞学研究已经取得不少成果,但许多信号转导和调控机制仍基本未知。进一步探索 HIF-1 的调控模式和对胃癌的影响,能为开发针对 HIF-1 $\alpha$  的新型靶向药物、发现新的胃癌治疗策略、联合常规化疗方案提供新的依据,以期未来改变胃癌的不良预后。

#### 参考文献

- [1] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534–542.
- [2] 刘谦, 夏兴洲, 李金丽, 等. 血浆转化生长因子结合蛋白 2 的表达水平及其与胃癌相关性[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(11): 63.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394–424.
- [4] Orditura M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7): 1635–1649.
- [5] Hayashi Y, Yokota A, Harada H, et al. Hypoxia/pseudohypoxia-mediated activation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1510–1517.
- [6] Peitzsch C, Perrin R, Hill RP, et al. Hypoxia as a biomarker for radioresistant cancer stem cells[J]. Int J Radiat Biol, 2014, 90(8): 636–652.
- [7] Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. Int J Cancer, 2016, 138(5): 1058–1066.
- [8] Wigerup C, Pählman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2016, 164: 152–169.
- [9] Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 47–71.
- [10] Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor[J]. Acta Oncol, 2017, 56(4): 503–515.
- [11] Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge[J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 560–571.
- [12] Masoud GN, Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(5): 378–389.
- [13] Torii S, Sakaki K, Otomo M, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of IPAS by its unique nuclear import and export signals unshared with other HIF-3 $\alpha$  splice variants[J]. J Biochem, 2013, 154(6): 561–567.
- [14] Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(1): 9–22.
- [15] Gerber SA, Pober JS. IFN-alpha induces transcription of hypoxia-inducible factor-1alpha to inhibit proliferation of human endothelial cells[J]. J Immunol, 2008, 181(2): 1052–1062.
- [16] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of TH17/treg balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. Cell, 2011, 146(5): 772–784.
- [17] Rius J, Guma M, Schachtrup C, et al. NF- $\kappa$ B links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1 $\alpha$ [J]. Nature, 2008, 453(7196): 807–811.
- [18] Koshikawa N, Hayashi JI, Nakagawara A, et al. Reactive oxygen species-generating mitochondrial DNA mutation up-regulates hypoxia-inducible factor-1alpha gene transcription via phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase C/histone deacetylase pathway[J]. J Biol Chem, 2009, 284(48): 33185–33194.
- [19] El-Naggar AM, Veinotte CJ, Cheng HW, et al. Translational activation of HIF1 $\alpha$  by YB-1 promotes sarcoma metastasis[J]. Cancer Cell, 2015, 27(5): 682–697.
- [20] Kalousi A, Mylonis I, Politou AS, et al. Casein kinase 1 regulates human hypoxia-inducible factor HIF-1[J]. J Cell Sci, 2010, 123(17): 2976–2986.
- [21] Carbonaro M, Escuin D, O'Brate A, et al. Microtubules regulate hypoxia-inducible factor-1alpha protein trafficking and activity: implications for taxane therapy[J]. J Biol Chem, 2012, 287(15): 11859–11869.
- [22] Yoon H, Shin SH, Shin DH, et al. Differential roles of Sirt1 in HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  mediated hypoxic responses[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 444(1): 36–43.
- [23] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine[J]. Cell, 2012, 148(3): 399–408.
- [24] Zhang J, Xu J, Dong Y, et al. Down-regulation of HIF-1 $\alpha$  inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6): bsr20180741.
- [25] Baba K, Kitajima Y, Miyake S, et al. Hypoxia-induced ANGPTL4 sustains tumour growth and anoikis resistance through different mechanisms in scirrhous gastric cancer cell lines[J]. Sci Rep, 2017, 7: 11127.
- [26] Hong L, Wang JY, Wang HJ, et al. Linc-pint overexpression inhibits

- the growth of gastric tumors by downregulating HIF-1 $\alpha$ [J]. *Mol Med Report*,2019,20(3):2875-2881.
- [27] Huang T, Liu HW, Chen JQ, et al. The long noncoding RNA PVT1 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-186 in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*,2017,88:302-308.
- [28] Liu L, Zhao X, Zou H, et al. Hypoxia promotes gastric cancer malignancy partly through the HIF-1 $\alpha$  dependent transcriptional activation of the long non-coding RNA GAPLINC [J]. *Front Physiol*, 2016, 7:420.
- [29] Ge XX, Liu XY, Lin FJ, et al. MicroRNA-421 regulated by HIF-1 $\alpha$  promotes metastasis, inhibits apoptosis, and induces cisplatin resistance by targeting E-cadherin and caspase-3 in gastric cancer [J]. *Oncotarget*,2016,7(17):24466-24482.
- [30] He C, Wang L, Zhang J, et al. Hypoxia-inducible microRNA-224 promotes the cell growth, migration and invasion by directly targeting RASSF8 in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*,2017,16(1):35.
- [31] Marin-Hernandez A, Gallardo-Perez J, Ralph S, et al. HIF-1 $\alpha$  modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms[J]. *Mini-Rev Med Chem*,2009,9(9):1084-1101.
- [32] Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*,2013,13(9):611-623.
- [33] Semenza GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*,2011,76:347-353.
- [34] Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, et al. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(2):238.
- [35] Wang R, Zhou S, Li S. Cancer therapeutic agents targeting hypoxia-inducible factor-1 [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18 ( 21 ): 3168-3189.
- [36] Li YY, Xu QF, Yang W, et al. Oleanolic acid reduces aerobic glycolysis-associated proliferation by inhibiting yes-associated protein in gastric cancer cells[J]. *Gene*,2019,712:143956.
- [37] Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling [J]. *Cardiovasc Res*,2010,86(2):236-242.
- [38] Morfoisse F, Kuchnio A, Frainay C, et al. Hypoxia induces VEGF-C expression in metastatic tumor cells via a HIF-1 $\alpha$ -independent translation-mediated mechanism[J]. *Cell Rep*,2014,6(1):155-167.
- [39] Seok JK, Lee SH, Kim MJ, et al. MicroRNA-382 induced by HIF-1 $\alpha$  is an angiogenic miR targeting the tumor suppressor phosphatase and tensin homolog[J]. *Nucleic Acids Res*,2014,42(12):8062-8072.
- [40] Zheng Y, Li S, Ding Y, et al. The role of miR-18a in gastric cancer angiogenesis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 ( 127 ): 1809-1813.
- [41] Kim EJ, Kwon KA, Lee YE, et al. Korean Red Ginseng extract reduces hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition by repressing NF- $\kappa$ B and ERK1/2 pathways in colon cancer[J]. *J Ginseng Res*,2018,42(3):288-297.
- [42] Yang SW, Zhang ZG, Hao YX, et al. HIF-1 $\alpha$  induces the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer stem cells through the Snail pathway[J]. *Oncotarget*,2017,8(6):9535-9545.
- [43] Liu N, Wang YF, Zhou Y, et al. Krüppel-like factor 8 involved in hypoxia promotes the invasion and metastasis of gastric cancer via epithelial to mesenchymal transition [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32 ( 6 ): 2397-2404.
- [44] Romano E, Vllahu M, Bizzarro V, et al. TFF1 promotes EMT-like changes through an auto-induction mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(7):2018.
- [45] Kannan A, Krishnan A, Ali M, et al. Caveolin-1 promotes gastric cancer progression by up-regulating epithelial to mesenchymal transition by crosstalk of signalling mechanisms under hypoxic condition [J]. *Eur J Cancer*,2014,50(1):204-215.
- [46] Zhang WJ, Chen C, Zhou ZH, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha correlates with tumor-associated macrophages infiltration, influences survival of gastric cancer patients [J]. *J Cancer*, 2017, 8 ( 10 ): 1818-1825.
- [47] Qin WJ, Li C, Zheng W, et al. Inhibition of autophagy promotes metastasis and glycolysis by inducing ROS in gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*,2015,6(37):39839-39854.
- [48] Yu PF, Fan SF, Huang L, et al. MIR210 as a potential molecular target to block invasion and metastasis of gastric cancer[J]. *Med Hypotheses*,2015,84(3):209-212.
- [49] Akanji MA, Rotimi D, Adeyemi OS. Hypoxia-inducible factors as an alternative source of treatment strategy for cancer[J]. *Oxidative Med Cell Longev*,2019,2019:8547846.
- [50] Kiyozumi Y, Iwatsuki M, Kurashige J, et al. PLOD2 as a potential regulator of peritoneal dissemination in gastric cancer[J]. *Int J Cancer*,2018,143(5):1202-1211.
- [51] Han YL, Chen L, Qin R, et al. Lysyl oxidase and hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ; biomarkers of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(15):1828-1839.
- [52] Zhao L, Niu HY, Liu YT, et al. LOX inhibition downregulates MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer tissues and cells [J]. *J Cancer*,2019,10(26):6481-6490.
- [53] Wakiyama K, Kitajima Y, Tanaka T, et al. Low-dose YC-1 combined with glucose and insulin selectively induces apoptosis in hypoxic gastric carcinoma cells by inhibiting anaerobic glycolysis[J]. *Sci Rep*, 2017,7:12653.
- [54] Chen M, Lu J, Wei W, et al. Effects of proton pump inhibitors on reversing multidrug resistance via downregulating V-ATPases/PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway through TSC1/2 complex and Rheb in human gastric adenocarcinoma cells in vitro and in vivo[J]. *Oncotargets Ther*,2018,11:6705-6722.
- [55] Amnekar RV, Khan SA, Rashi M, et al. Histone deacetylase inhibitor pre-treatment enhances the efficacy of DNA-interacting chemotherapeutic drugs in gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 ( 6 ): 598-613.
- [56] Chen Y, Sun L, Guo D, et al. Co-delivery of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  small interfering RNA and 5-fluorouracil to overcome drug resistance in gastric cancer SGC-7901 cells [J]. *J Gene Med*, 2017, 19 ( 12 ): e2998.